

Н.А. Спринчук,
О.В. Большова

Синдром біологічно неактивного гормону росту — особливості діагностики та лікування

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Синдром біологічно неактивного гормону росту (БНГР) або синдром Коварськи — це генетично детерміноване захворювання, що клінічно проявляється з раннього дитинства як ізольована соматотропна недостатність, дані про поширеність і захворюваність якого майже відсутні. Описаний фенотип пацієнтів із синдромом БНГР, вони мають пропорційну будову тіла з опуклим лобом і сідлоподібним носом. Лабораторними ознаками синдрому БНГР є нормальний рівень гормону росту (ГР) на тлі фармакологічних стимуляційних тестів, низька концентрація інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) та позитивний 4-х денний тест на чутливість до ГР. Діти з низькою масою тіла та супутньою соматичною патологією є контингентом виключення з постановки діагнозу синдрому Коварськи. Для пацієнтів із зазначеним синдромом не характерна внутрішньоутробна затримка росту. Для остаточного генетичного підтвердження синдрому БНГР найінформативнішим може бути проведення секвенування гена ГР. Хворим на синдром БНГР призначали препарати ГР у дозі 0,033 мг/кг/добу; за умов недостатньої швидкості росту, дозу препаратів ГР титрували 1 раз на 3 місяці до 0,05 мг/кг/добу. Адекватність дози ГР оцінювали кожні 3 місяці за швидкістю росту та рівнем ІФР-1. Резервні адаптаційні механізми системи гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпофіз-надниркові залози в пацієнтів із синдромом БНГР мають адекватну компенсаторну реакцію на тривале лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР). Пацієнтам із синдромом БНГР та раннім статевим розвитком, які мали незадовільний прогнозований зріст (ПЗ) і кінцевий зріст (КЗ), поряд із препаратами ГР застосовували аналоги гонадотропін-релізінг-гормону (аГРГ) для затримки пубертації, що вірогідно збільшувало показники КЗ. Дітям із низькорослістю рекомендовано проводити дослідження рівня 25(ОН)D і за умов його недостатності застосовувати препарати вітаміну D. Представлений алгоритм диференціальної діагностики та лікування пацієнтів із різними формами низькорослості.

Ключові слова: біологічно неактивний гормон росту, низькорослість, синдром Коварськи, інсуліноподібний фактор росту, статевий розвиток.

У кінці минулого сторіччя з'явилося поняття «біологічно неактивний гормон росту». Пацієнтів із синдромом БНГР уперше описав польський лікар А. Коварськи в 1978 році [1].

© Н.А. Спринчук, О.В. Большова

Молекулярна основа цього захворювання була розшифрована Y. Takahashi та ін. тільки в 1996 році [2]. Синдром БНГР або синдром Коварськи — це генетично детерміноване захворювання, що клінічно проявляється з

раннього дитинства як ізольована соматотропна недостатність (СН). З 1999 року патологія БНГР віднесена до дефіциту ГР визначеного походження вродженої форми [3].

Донедавна було відомо два типи мутацій у гені ГР, які інактивують соматотропний гормон. При першому типі (класичний гормоночутливий варіант синдрому БНГР, описаний А. Коварськи) пацієнти є гетерозиготними носіями мутації *D112G* ГР. За умов призначення таким хворим препаратів ГР відбувається значний ростовий ефект [1, 2]. Інший тип БНГР (гормонечутливий) є мутантним ГР, де гетерозиготна міссенс мутація *R77C* ще більшою мірою, ніж при першому типі, знижує його біологічну активність. Цей мутантний гормон має домінантно негативну дію і проявляє в 6 разів більшу, ніж нормальний соматотропін, спорідненість до рецепторного білка, який зв'язується з ГР. За наявності цієї мутації терапія ГР не призводить до ростового ефекту [4, 5], але цей приклад зустрічається вкрай рідко. Останнім часом з'являються дані про відкриття інших мутацій у гені ГР, що викликають нові етіологічні форми БНГР [6-8], при яких чутливість до екзогенного ГР може бути різною.

Зі світової літератури відомо, що низькорослість у дитячій популяції зустрічається майже в 4,9% у результаті дефіциту ГР. Дані про поширеність і захворюваність дітей на синдром БНГР майже відсутні, за даними А. Besson та ін., це орфанне захворювання уражає менш ніж 1: 200 000 пацієнтів [9], однак, ймовірно, зустрічається і частіше.

З клінічних проявів, більшість хворих, окрім скарг на відставання в рості, мали головний біль, слабкість, кволість, швидко втомлюваність під час фізичних навантажень, зниження пам'яті та концентрації уваги, часті вірусні інфекції, погіршення апетиту тощо. На момент обстеження (158 дітей) відставання в рості в більшості пацієнтів із синдромом Коварськи проявлялося з раннього дитинства і складало більше ніж 2,0 стандартних відхилень (standard deviation, SD). При уточненні анамнезу встановлено, що швидкість росту (ШР) дітей до постановки діагнозу не перевищувала 1,0-4,0 см/рік, що дорівнювало в середньому — 1 SD для фізіологічних норм даного віку та статі [10].

Відомо, що спадковість може значно впливати на КЗ дитини, особливо коли це стосується

генетичної патології [11-13]. Ми встановили, що в 36,7% дітей із синдромом БНГР спостерігались випадки низькорослості серед родичів першої та другої лінії. За даними анамнезу патологічний перебіг вагітності спостерігався в 41,1% випадків.

При народженні більшість дітей, а саме 83,54% мали нормальні антропометричні показники, без відхилень від фізіологічної норми [10].

У діагностиці багатьох синдромів первинного порушення росту та генно-хромосомної патології не останнє місце займає її фенотип. У поодиноких клінічних описах хворих на синдром БНГР автори відмічають, що такі пацієнти мають пропорційну будову тіла з опуклим лобом і сідлоподібним носом [2, 5]. Є й інші дані щодо фенотипу хворих із даним синдромом. Так, D.M. Millar та ін. [6] виявили шість варіантів мутацій у гені ГР, але чіткої кореляції між лабораторними даними, клінічним фенотипом і генотипом пацієнта не встановили. Ми описали та проаналізували фенотип хворих, які були включені в дослідження, він був подібним до фенотипу хворих з ізольованою СН та дітей, які мають низькорослість внаслідок рецепторної нечутливості до ГР [11, 14, 15]. У більшості дітей (82%) ми спостерігали такі особливі риси обличчя, як випнуте чоло й сідлоподібний ніс, близько посажені очі та гіпоплазію нижньої щелепи, у багатьох дітей були відстовбурчені вуха. «Яскравість» проявів фенотипу мала пряму залежність від ступеня гормональних відхилень: чим більше був знижений рівень ІФР-1 відносно референтних значень, тим більш типовим був зовнішній вигляд пацієнта. При подальшому спостереженні за дітьми, під час лікування препаратами ГР і за умов активації статевого розвитку, риси обличчя пацієнтів змінювались і втрачали свою типовість.

Діагностика синдрому БНГР

Для пацієнтів із синдромом БНГР характерним є нормальний рівень ГР (≥ 10 нг/мл), але низька концентрація ІФР-1, який значно підвищувався після призначення пацієнтам препаратів рГР. Ці дані дуже важливі для диференційної діагностики синдрому БНГР (синдрому Коварськи) та синдрому рецепторної нечутливості до ГР (синдрому Ларона), а

Діагностика та лікування

також гормонечутливої форми синдрому БНГР [1, 8, 16, 17]. Введення адекватної дози рГР пацієнтам із дефіцитом ГР спричиняє значне та швидке підвищення рівня ІФР-1 у крові внаслідок стимулювання синтезу ІФР-1 у печінці, із максимальним рівнем через 12-24 год. За умов недостатнього харчування, важких некомпенсованих соматичних захворювань і патології рецепторів до ГР, рівень ІФР-1 залишається низьким при підвищених показниках ГР [10]. Тому діти з низькою масою тіла та супутньою соматичною патологією є контингентом виключення з постановки діагнозу синдрому Коварськи.

З метою підтвердження діагнозу синдрому БНГР, визначення його форми, а також для призначення адекватної дози препаратів рГР, необхідно проводити чотириденну пробу на чутливість до ГР [18]. Спочатку цю пробу застосовували для підтвердження синдрому Ларона, потім вона була трансформована у 2-етапний тест на генерацію ІФР-1 для діагностики ідіопатичної низькорослості [19, 20]. Часто цей тест застосовують для оцінки сумнівної нечутливості до ГР, що висвітлено в дослідженні R. Coutant та ін. [21]. Тест полягає у введенні рГР у дозі з розрахунку 0,033 мг/кг/добу, підшкірно, перед сном, протягом 4 днів і визначенні рівнів ІФР-1 зранку першого і п'ятого дня тесту. Проба в пацієнтів із синдромом Коварськи є високоефективною і вважається позитивною, якщо рівень ІФР-1 підвищується у 2 рази й більше. Пацієнтам, в яких підвищення ІФР-1 було в діапазоні від 1,5 до 2,0 раза, рекомендовано проводити пробу на генерацію ІФР-1 до ГР для диференційної діагностики гормонечутливої мутації ГР із частковою рецепторною нечутливістю до ГР та, можливо, ідіопатичною низькорослістю (рис.).

Безпосередню участь у рості організму беруть гормони щитоподібної залози, їхній дефіцит значно відображається на ШР дітей. Багато авторів довели, що на тлі лікування препаратами рГР потреба в гормонах щитоподібної залози зростає, а в разі нестачі гормональних резервів, необхідно проводити замісну терапію препаратами левотироксину [22]. Показники тиреотропного гормону та вільного тироксину, що відображають стан щитоподібної залози, у пацієнтів із синдромом БНГР

протягом всього дослідження залишалися у межах референтних значень. Результати нашого дослідження свідчать про те, що в дітей із синдромом БНГР тиреотропна функція не була порушеною.

Не менш важливою ланкою, яка бере участь у процесі росту та адаптогенних механізмах організму, є адренкортикотропна функція, а саме вісь адренкортикотропний гормон-кортизол, що безпосередньо реагує на всі стресові та надзвичайні ситуації в організмі. Під час активного росту, особливо в поєднанні зі статевим дозріванням, потреба в гормонах надниркових залоз значно зростає [23]. За умов недиагностованої адренкортикотропної недостатності діти скаржаться на кволість, швидко втомлюються, погано переносять фізичні навантаження. Гіпокортицизм може проявлятися коливаннями артеріального тиску зі схильністю до зниження та компенсаторним значним підвищенням пульсу. Під час будь-яких стресових ситуацій (фізичне навантаження, інфекційні хвороби тощо) некомпенсована недостатність глюкокортикоїдів швидко призводить до тяжких клінічних станів, які можуть супроводжуватися втратою свідомості та потребують невідкладної допомоги. При дослідженні функції наднирників, доведено адекватну адаптаційну можливість надниркових залоз при відсутності явної та прихованої адренкортикотропної недостатності в дітей, хворих на синдром БНГР.

Прогноз КЗ має пряму залежність не тільки від ступеня відставання у рості, але й від кісткового віку (КВ) пацієнтів. Дослідження рентгенограм кистей показало, що діти молодшої вікової категорії до 6 років, мали найбільше відставання КВ, яке становило $3,8 \pm 0,6$ року. У дітей, в яких не було початку статевого дозрівання, але їхній період можна розцінювати як препубертатний, віком від 7 до 12 років, відставання КВ від паспортного становило $2,9 \pm 0,5$ року. У хворих з активним пубертатним розвитком КВ відставав із середнім показником $2,3 \pm 0,1$ року. Тобто, чим більший вік хворих та вища стадія пубертатного розвитку, тим на менший термін відстає КВ пацієнтів від їхнього хронологічного (паспортного) віку. Відомо, що, чим більшою є затримка КВ у дітей із низькорослістю, тим кращим може бути їхній ПЗ і КЗ.

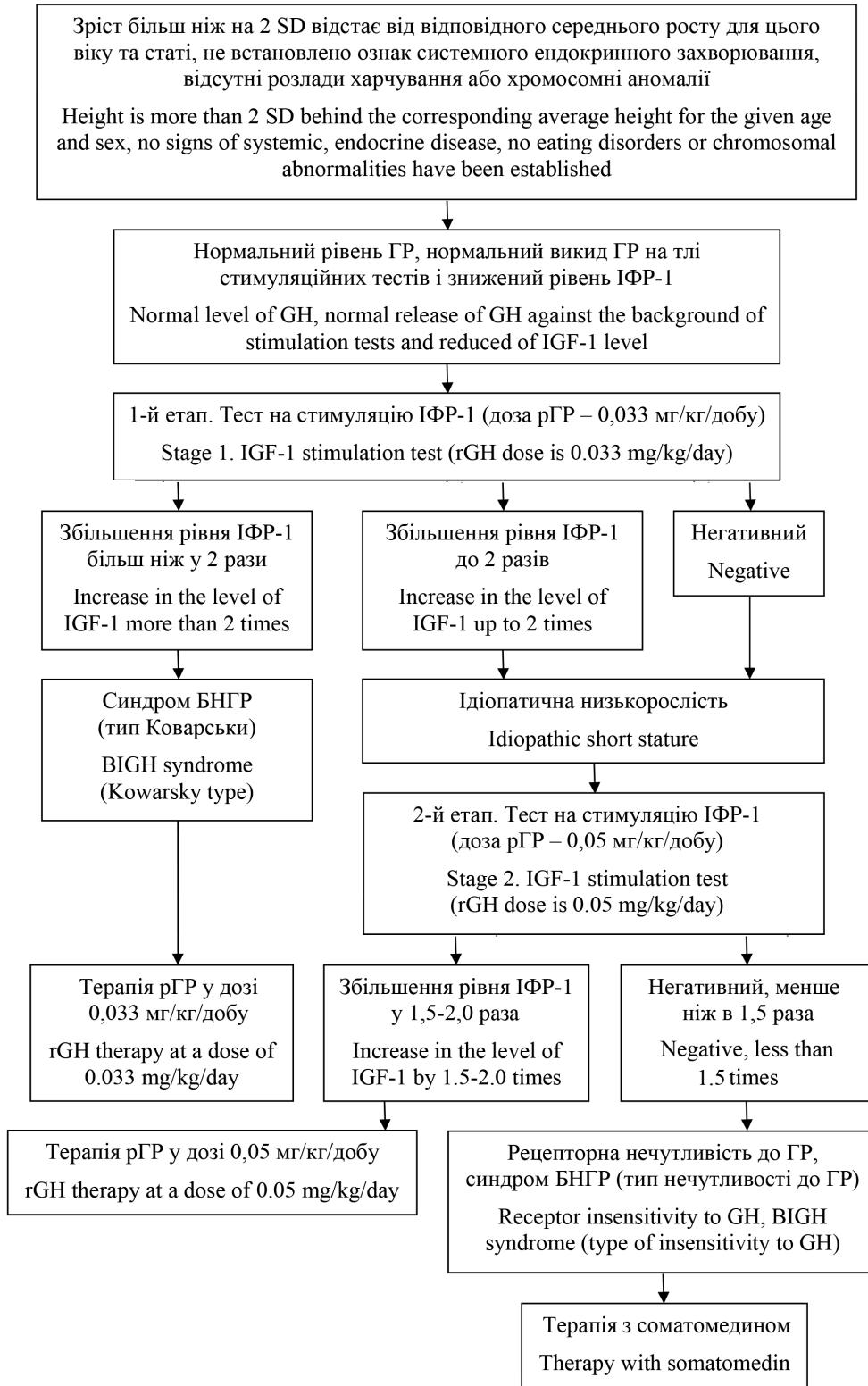


Рис. Алгоритм діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на низькорослість зі збереженою соматотропною функцією.

Fig. Algorithm for diagnosing and predicting the effectiveness of treatment of patients with short stature with preserved somatotrophic function.

Notes: BIGH — biologically inactive growth hormone, GH — growth hormone, IGF-1 — insulin like growth factor-1, rGH — recombinant growth hormone, SD — standard deviation.

Лікування хворих на синдром БНГР

Вважається, що ранній початок замісної терапії рГР дозволяє досягти вірогідно більшого рістстимулюючого ефекту порівняно з лікуванням, яке розпочиналося в більш пізньому віці [11, 24-26]. Рекомендована стандартна доза рГР при синдромі БНГР у дітей становить 0,033 мг/кг/добу, за умов недостатньої ШР, дозу препаратів рГР підвищували до 0,05 мг/кг/добу. На початку пубертату деякі автори, щоб не втратити позитивний ростовий ефект, також рекомендують збільшувати дозу до 0,045-0,050 мг/кг/добу.

Критерієм ефективності рістстимулюючої терапії є збільшення ШР від початкової в кілька разів. За даними різних авторів, вона досягає на першому році лікування від 8 см до 13 см і в середньому становить 10-11 см/рік [24]. Максимальна ШР у дітей із синдромом БНГР відзначається на першому році лікування, особливо в перші 3-6 місяців, потім відбувається уповільнення ШР до 5-6 см/рік. При вчасно розпочатому й регулярному лікуванні та застосуванні оптимальних доз рГР можливе досягнення нормальних, генетично запрограмованих показників КЗ [26]. Лікування препаратами рГР у дітей, хворих на синдром БНГР, рекомендують до закриття зон росту або досягнення соціально-сприятливого росту.

Відомо, що статеві гормони — це стимулятори не тільки статевого розвитку в дітей, вони беруть безпосередню участь у лінійному рості, також під їх впливом відбувається злиття епіфізарних щілин. Якщо в дитини є дефіцит ГР, зони росту під впливом статевих гормонів будуть перекриватися за відсутності ростового стрибка [27, 28]. Оскільки КЗ може визначатися термінами початку і тривалістю пубертатного періоду [27, 29], в дітей із низькорослістю необхідно контролювати процес статевого дозрівання та зіставляти такі фактори, як вік початку пубертату, КВ і ПЗ.

Як хлопці, так і дівчата, в яких вже розпочався статевий розвиток, мають значно гірший ПЗ, ніж ті, що перебувають у препубертатному стані. В абсолютних показниках ПЗ серед хлопців без статевого розвитку на $5,3 \pm 0,4$ см вищий, ніж у дітей зі статевим дозріванням ($0,05 < p < 0,1$). Аналогічні результати отримані в дівчат, коли за умов статевого дозрівання погіршення ПЗ було на $5,19 \pm 0,17$ см. Останнім

часом все більше з'являється досліджень, в яких у дітей із низькорослістю на тлі застосування препаратів рГР на початку статевого дозрівання успішно використовують аГРГ. Використання цих препаратів дозволило безпечно гальмувати процес статевого дозрівання та маніпулювати терміном його початку і тривалістю. аГРГ пригнічують продукцію гонадотропних і статевих гормонів, що уповільнює дозрівання скелета та закриття «зон росту» і, як результат, дає можливість збільшити КЗ пацієнтів [30-32].

Хворі на синдром БНГР, навіть які отримували лікування препаратами рГР, не завжди досягають задовільного КЗ через ранній пубертатний розвиток. Ми показали, що додавання до терапії рГР препаратів аГРГ для затримки пубертації в таких дітей позитивно впливає на КЗ порівняно з терапією лише препаратами рГР. Рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували, що застосування аГРГ вірогідно збільшує показники КЗ у підлітків навіть із нормальним початком статевого розвитку порівняно з плацебо [33, 34]. Найбільший ростовий ефект спостерігався в дітей із найменшим КВ на момент початку пубертації. Терапію аГРГ призначали протягом 1-3 років.

Встановлено, що в групах дітей із синдромом БНГР, яким призначали тільки препарати рГР або рГР в комбінації з аГРГ, незалежно від статі, до початку лікування КЗ пацієнтів був вірогідно більше їхнього ПЗ. В обох групах дітей із різними схемами застосування препаратів рГР та аГРГ лікування було ефективним і мало позитивні результати. Але різниця між КЗ та ПЗ серед пацієнтів, які отримували одночасно комбіноване лікування препаратами рГР та аГРГ у хлопчиків становила $15,0 \pm 0,9$ см, у дівчат — $14,6 \pm 1,1$ см, що вірогідно більше ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів, які отримували тільки терапію препаратами рГР, де відповідна різниця була у хлопців $10,3 \pm 0,9$ см, а в дівчат — $8,2 \pm 1,2$ см. Ця різниця має велике психосоціальне значення для хворих, а іноді й для їхніх батьків. Це свідчить про те, що додавання до терапії рГР препаратів аГРГ на початку статевого дозрівання вірогідно покращує КЗ пацієнтів. КВ на момент початку терапії аГРГ становив не більше 11 років у дівчат і не перевищував 12 років у хлопців [35].

Коли ПЗ пацієнтів на тлі одночасного лікування препаратами рГР та аГРГ наближався до цільового зросту, ми скасовували застосування останніх. Після цього нормальний статевий розвиток у всіх пацієнтів починав відновлюватися за лабораторними та клінічними ознаками через 3 місяці після припинення дії триптореліну. Після скасування застосування аГРГ терапія препаратами рГР проводилася надалі до закриття епіфізарних зон росту. Наш досвід показує, що комбінована терапія одночасного застосування препаратів рГР та аГРГ значно ефективніша, ніж монотерапія рГР у хворих на синдром БНГР із прискореним або своєчасним статевим розвитком, при незадовільному прогнозі зросту.

Дітям із низькорослістю рекомендовано проводити дослідження рівня 25(OH)D і за умов його недостатності застосовувати препарати вітаміну D впродовж усього періоду спостереження за пацієнтами [36].

Висновки

1. Ознаками синдрому БНГР є низькорослість із певним фенотипом пацієнта за умов відсутності соматичної патології, нормальний ІМТ та характерні лабораторні показники, а саме: нормальний або підвищений рівень ГР на тлі проведення фармакологічних стимуляційних проб, значно знижений ІФР-1, позитивна реакція на чутливість до ГР.
2. Проба на чутливість до ГР є інформативним діагностичним методом у пацієнтів із синдромом БНГР (тип Коварськи) та критерієм для призначення патогенетично обґрунтованого лікування серед хворих із низькорослістю.
3. Резервні адаптаційні механізми системи гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпофіз-надниркові залози мають адекватну компенсаторну реакцію на тривале лікування препаратами рГР у дітей із синдромом БНГР.
4. Молодший хронологічний і КВ, менша затримка росту на момент маніфестації статевого дозрівання, а також ймовірність впливу на нього з метою його припинення — це фактори, які поліпшують прогноз КЗ.
5. У дітей із синдромом Коварськи при вчасно розпочатому й регулярному лікуванні та застосуванні оптимальних доз рГР від

0,033 до 0,05 мг/кг/добу можливе досягнення нормальних, генетично запрограмованих показників КЗ.

Список використаної літератури

1. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978 Aug;47(2):461-4. doi: 10.1210/jcem-47-2-461.
2. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect. *Endocr J.* 1996 Oct;43 Suppl:S27-32. doi: 10.1507/endocrj.43.suppl_s27.
3. Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds. *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS.* Basel: Karger; 2007. 29-37. doi: org/10.1159/000101520.
4. Chihara K, Takahashi Y, Kaji H, Goji K, Okimura Y, Abe H. Short stature caused by a natural growth hormone antagonist. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 1:41-5. doi: 10.1159/000053067.
5. Takahashi Y, Chihara K. Short stature by mutant growth hormones. *Growth Horm IGF Res.* 1999 Jun;9 Suppl B:37-40. doi: 10.1016/s1096-6374(99)80079-3.
6. Millar DS, Lewis MD, Horan M, Newsday V, Easter TE, Gregory JW, et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. *Hum Mutation.* 2003;21(4):424-40. doi: 10.1002/humu.10168.
7. Petkovic V, Besson A, Thevis M, Lochmatter D, Eblé A, Flück CE, et al. Evaluation of the biological activity of a growth hormone (GH) mutant (R77C) and its impact on GH responsiveness and stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2893-901. doi: 10.1210/jc.2006-2238.
8. Petkovic V, Miletta MC, Boot AM, Losekoot M, Flück CE, Pandey AV, et al. Short stature in two siblings heterozygous for a novel bioinactive GH mutant (GH-P59S) suggesting that the mutant also affects secretion of the wild-type GH. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb 15;168(3):K35-43. doi: 10.1530/EJE-12-0847.
9. Besson A, Salemi S, Deladoëy J, Vuissoz JM, Eblé A, Bidlingmaier M, et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2493-9. doi: 10.1210/jc.2004-1838.
10. Спринчук НА. Синдром біологічно неактивного гормону росту: клініка, особливості патогенезу, діагностика та лікування (довготривале спостереження) [дис. д-ра мед. наук]. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України»; 2019. 403 с. (Sprynchuk NA. Biologically inactive growth hormone syndrome: clinic, peculiarities of pathogenesis, diagnosis and treatment (long-term observation) [dissertation Dr. Sci. (Medicine)]. Kyiv: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; 2019. 403 p. Ukrainian).
11. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014 May;164(5 Suppl):S1-14.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.02.027.
12. Chesover AD, Dattani MT. Evaluation of growth hormone stimulation testing in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 May;84(5):708-14. doi: 10.1111/cen.13035.
13. Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):1-17. doi: 10.1016/j.beem.2010.06.007.
14. Ismail H, Ness K. Evaluation of short stature in children. *Pediatr Ann.* 2013 Nov;42(11):217-22. doi: 10.3928/00904481-20131022-08.
15. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician.* 2015 Jul 1;92(1):43-50. PMID: 26132126.
16. Тронько МД, Большова ОВ, ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с. (Tronko MD, Bolshova OV, eds. *Handbook of Clinical Endocrinology.* Kyiv: Medknyha; 2020. 368 p. Ukrainian).

Діагностика та лікування

17. Rohayem J, Drechsel H, Tittel B, Hahn G, Pfaeffle R, Huebner A. Long-term outcomes, genetics, and pituitary morphology in patients with isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies: a single-centre experience of four decades of growth hormone replacement. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(2):106-16. doi: 10.1159/000448098.
18. Большова ОВ, Спринчук НА, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту, тип Коварський, і рецепторної нечутливості до гормону росту в дітей з низькорослістю. Патент України №63324. 2011 Жов 10 (Bolshova OV, Sprynchuk NA, inventors; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of differential diagnosis of the syndrome of biologically inactive growth hormone, Kowarsky type, and receptor insensitivity to growth hormone in children with short stature. Patent of Ukraine No. 63324. 2011 Oct 10. Ukrainian).
19. Moia S, Tessaris D, Einaudi S, de Sanctis L, Bona G, Bellone S, et al. Compound heterozygosity for two GHR missense mutations in a patient affected by Laron Syndrome: a case report. *Ital J Pediatr*. 2017 Oct 12;43(1):94. doi: 10.1186/s13052-017-0411-7.
20. Laron Z, Klinger B. Laron syndrome: clinical features, molecular pathology and treatment. *Horm Res*. 1994;42(4-5):198-202. doi: 10.1159/000184193.
21. Coutant R, Dörr HG, Gleeson H, Argente J. Diagnosis of endocrine disease: limitations of the IGF1 generation test in children with short stature. *Eur J Endocrinol*. 2012 Mar;166(3):351-7. doi: 10.1530/EJE-11-0618.
22. Tarım Ö. Thyroid hormones and growth in health and disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):51-5. doi: 10.4274/jcrpe.v3i2.11.
23. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 May;9(5):265-76. doi: 10.1038/nrendo.2013.5.
24. Hughes IP, Harris M, Choong CS, Ambler G, Cutfield W, Hofman P, et al. Growth hormone regimens in Australia: analysis of the first 3 years of treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):62-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04230.x.
25. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol*. 2017 Nov;177(5):421-9. doi: 10.1530/EJE-16-1024.
26. Çetinkaya S, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Ercan O, Yıldız M, Adal E, et al. Response to growth hormone treatment in very young patients with growth hormone deficiencies and mini-puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jan 26;31(2):175-84. doi: 10.1515/jpem-2017-0123.
27. Fernández-Pérez L, de Mirecki-Garrido M, Guerra B, Díaz M, Diaz-Chico JC. Sex steroids and growth hormone interactions. *Endocrinol Nutr*. 2016 Apr;63(4):171-80. doi: 10.1016/j.endonu.2015.11.004.
28. Börjesson AE, Lagerquist MK, Liu C, Shao R, Windahl SH, Karlsson C, et al. The role of estrogen receptor α in growth plate cartilage for longitudinal bone growth. *J Bone Miner Res*. 2010 Dec;25(12):2690-700. doi: 10.1002/jbmr.156.
29. Saenger P. Dose effects of growth hormone during puberty. *Horm Res*. 2003;60(Suppl 1):52-7. doi: 10.1159/000071226.
30. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4210-7. doi: 10.1210/jc.2008-0509.
31. Kim H-S. Clinical application of gonadotropin-releasing hormone analogs in children and adolescents. *Korean J Pediatr*. 2010 Mar;53(3):294-9. doi: 10.3345/kjp.2010.53.3.294.
32. Tumba M, Kokotsis V, Savva SC, Skordis N. Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013 Oct;27(3-4):311-6. doi: 10.1515/jpem-2013-0210.
33. Xue Y, Gao Y, Wang S, Wang P. An examination of the effects of different doses of recombinant human growth hormone on children with growth hormone deficiency. *Exp Ther Med*. 2016 May;11(5):1647-52. doi: 10.3892/etm.2016.3091.
34. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2015 Aug;25(4):182-8. doi: 10.1016/j.ghir.2015.05.001.
35. Спринчук НА. Оптимізація лікування дітей пубертатного періоду із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;1(29):54-9 (Sprynchuk NA. Optimizing the treatment of pubertal children with biologically inactive growth hormone syndrome. *Ukr J Pediatr Endocrinol*. 2019;1(29):54-9. Ukrainian). doi: 10.30978/UJPE2019-1-54.
36. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, та ін. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей з низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 2021;1-2(63-64):34-8 (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Kvacheniuk DA, Muz NM, Ryznychuk MO, Lukashuk IV, et al. An interaction between growth hormone/insulin-like growth factor-1 and vitamin D in children with short stature. *Reproduct Endocrinol*. 2021;1-2(63-64):34-8. Ukrainian). doi: 10.18370/2309-4117.2022.63.34-38.

Список скорочень:

аГРГ — аналог гонадотропін-релізинг-гормону

БНГР — біологічно неактивний гормон росту

ГР — гормон росту

ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1

КВ — кістковий вік

КЗ — кінцевий зріст

ПЗ — прогнозований зріст

рГР — рекомбінантний гормон росту

СН — соматотропна недостатність

ШР — швидкість росту

Syndrome of biologically inactive growth hormone — features of diagnosis and treatment

N.A. Sprynchuk, O.V. Bolshova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Syndrome of biologically inactive growth hormone (BIGH) or Kowarsky syndrome is a genetically determined disease, clinically manifested from early childhood as an isolated somatotrophic insufficiency, data on the prevalence and incidence of which are almost absent. The phenotype of the patients with BIGH syndrome is described, they have a proportional body structure with a convex forehead and a saddle-shaped nose. Laboratory signs BIGH syndrome are a normal level of growth hormone (GH) against the background of pharmacological stimulation tests, a low concentration of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), a positive 4-day test for sensitivity to GH. Children with low body weight and concomitant somatic pathology are a contingent of exclusion from the diagnosis of Kowarsky syndrome. Intrauterine growth retardation is not characteristic of patients with this syndrome. For the final genetic

confirmation of BIGH syndrome, sequencing of the growth hormone gene can be the most informative. Patients with BIGH syndrome were prescribed GH preparations at a dose of 0.033 mg/kg/day; with insufficient growth rate, the dose of GH drugs was titrated once every 3 months to 0.05 mg/kg/day. Adequacy of the GR dose was assessed every 3 months by growth rate and IGF-1 level. The reserve adaptive mechanisms of the pituitary-thyroid system and the pituitary-adrenal glands in patients with BNHR syndrome have an adequate compensatory reaction to long-term treatment with recombinant GH drugs. In patients with BNHR syndrome and early puberty, who had an unsatisfactory predicted final growth, gonadotropin-releasing hormone analogues along with GH preparations, were used to delay puberty, which significantly increased final growth. Children with short stature are recommended to conduct research on the level of 25(OH)D and, in the event of its deficiency, to use vitamin D preparations. An algorithm for the differential diagnosis and treatment of patients with different forms of short stature is presented.

Keywords: biologically inactive growth hormone, short stature, Kowarsky syndrome, insulin-like growth factor, puberty.

Для цитування: Спринчук НА, Большова ОВ. Синдром біологічно неактивного гормону росту — особливості діагностики та лікування. *Ендокринологія*. 2023;28(1):82-89. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.82.

Адреса для листування: Спринчук Наталя Андріївна, sprinchukn@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна.

Відомості про авторів: Спринчук Наталя Андріївна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділення дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Большова Олена Василівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Особистий внесок: Спринчук Н.А. — розробка концепції статті, аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку; Большова О.В. — консультація та редагування статті, підготовка до друку.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном Д і варіантів поліморфізму гена його рецептора» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0122U000420).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 12.12.2022 р.; перероблена 26.12.2022 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Sprynchuk NA, Bolshova OV. Syndrome of biologically inactive growth hormone — features of diagnosis and treatment. *Endokrynologia*. 2023;28(1):82-89. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.82.

Correspondence address: Sprynchuk Natalya Andriivna, sprinchukn@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Sprynchuk Natalya Andriivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of Children's Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Children's Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Personal contribution: Sprynchuk N.A. — development of the concept of the paper, analysis of analysis of literary sources, text writing, preparation for printing; Bolshova O.V. — consultation and editing of the article, preparation for printing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «To study the state of the growth hormone/growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology, depending on the availability of vitamin D and polymorphism variants of its receptor gene» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0122U000420).

Declaration of ethics: the authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received December 12, 2022; revised December 26, 2022; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.